

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16602

研究課題名（和文）ノドパチー型CIDPの中樞神経・腎臓病変の解析に基づく神経障害機構の解明と治療

研究課題名（英文）Elucidation of the pathomechanisms of CIDP with anti-paranodal antibodies through the analysis of CNS and renal lesions

研究代表者

緒方 英紀（Ogata, Hidenori）

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：90778838

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーより派生した自己免疫性ノドパチーの末梢神経外の病変に注目し研究を行った。その結果、IgG4抗neurofascin 155抗体陽性ノドパチー症例では潜在性ながら視神経障害を示唆する所見を半数以上に認めることを、視覚誘発電位を用いて明らかにした。またIgG4抗contactin-1抗体陽性ノドパチー症例では半数以上でネフローゼ症候群および顕性蛋白尿を呈することを見出した。更に、胸腺腫を合併する症例を複数見出した。いずれも、自己免疫性ノドパチーの各サブグループの特徴と成り得る所見である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーより派生した自己免疫性ノドパチーの末梢神経外の病変に注目し研究を行いました。その結果、IgG4抗neurofascin 155抗体陽性ノドパチー症例の視神経障害の程度、割合について明らかにしました。またIgG4抗contactin-1抗体陽性ノドパチー症例における、ネフローゼ症候群および顕性蛋白尿を呈する割合を明らかにしました。更に胸腺腫を合併する症例3例を見出しました。いずれも、新たな疾患概念である自己免疫性ノドパチーを特徴づける重要な所見です。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we researched extra-peripheral nervous system involvement in autoimmune nodopathy, a new disease entity derived from chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. As a result, over half of the patients with IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive nodopathy showed subclinical optic nerve abnormality on visual evoked potentials, while more than half of the patients with IgG4 anti-contactin-1 antibody-positive nodopathy showed overt proteinuria. It was also found that IgG4 anti-contactin-1 antibody-positive nodopathy was occasionally complicated by thymoma. All of them would be crucial to elucidate the pathophysiology of autoimmune nodopathy.

研究分野：末梢神経学

キーワード：neurofascin 155 contactin-1 自己抗体 IgG4 自己免疫性ノドパチー 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー

(chronic inflammatory demyelinating

polyradiculoneuropathy:

CIDP)は、慢性進行性また

再発性の四肢遠位・近位筋の脱力と感覚障害を

主徴とする原因不明の末梢神経脱髄疾患である。

症例毎に経過や治療への反応性が異なることから、

複数の病態機序が混在する疾患群であると

考えられている。CIDPでは細胞性免疫のみならず

液性免疫の関与が指摘されてきたが、これまで特定の

自己抗原は同定されていなかった。

近年、ランビエ絞輪部およびその周辺の分子機構の

解明が進み、自己抗体の標的部

位としての側面にも注目が集まるようになり、特に

ランビエ絞輪部の軸索側より発現する neurofascin

186 (NF186)、ランビエ傍絞輪部の細胞接着分子である

neurofascin155 (NF155)、contactin 1

(CNTN1)、contactin-associated protein 1 (Caspr1)に

対する自己抗体が一部の CIDP 症例で陽性になる

ことが明らかとなった(図1)。2021年に改訂された

国際 CIDP 診療ガイドラインでは、自己免疫性ノド

パチー(autoimmune nodopathies)という新たな疾患

単位が提唱され CIDP より独立することとなった¹。

特に抗 NF155 抗体および抗 CNTN1 抗体陽性ノド

パチーは、世界各地で症例の報告が相次ぎ、

更に患者由来の自己抗体を動物に passive transfer

することで神経症状を再現できることが報告され、

自己抗体の病原性が明らかにされた。いずれの

自己抗体も IgG サブクラスは IgG4 が優位である

ことが特徴として挙げられている。

NF155 は中枢神経にも発現していることから、

私たちの研究室では以前より抗 NF155 抗体による

中枢神経脱髄についても注目しており、稀な脱髄

性疾患である中枢末梢連合脱髄症で抗 NF155

抗体が陽性になることを報告した²。その後、

抗 NF155 抗体は末梢神経障害との関連がより

深いことが明らかとなったが、中枢神経障害を

合併している症例数も一定の割合で存在する。

抗 NF155 抗体陽性症例の末梢神経障害の特徴

については詳細が明らかにされているが、中

枢神経病変の特徴についてはこれまで十分明

らかとなっていない。

抗 CNTN1 抗体陽性ノドパチーについては、

末梢神経障害の特徴について詳細が明らか

になりつつある中、私たちは膜性腎症の合併

例を経験し、報告した³。他施設からもネ

フローゼ症候群合併の抗 CNTN1 抗体陽性

ノドパチーの報告が相次ぎ、その病理像は

膜性腎症が多いことが指摘されている。特

殊性膜性腎症ではこれまでに、腎臓の糸球

体に存在するポドサイトに発現する

Phospholipase-A2-Receptor (PLA2R)

thrombo-spondin type 1 domain-containing

7A (THSD7A) に対する自己抗体が明らか

にされているが、いずれの自己抗体にお

いても優位に上昇する IgG サブクラスは

IgG4 である点は大変興味深い。

本研究では、慢性炎症性脱髄性多発根

ニューロパチーより派生した自己免疫性

ノドパチーの末梢神経外の病変に注目し

研究を行った。

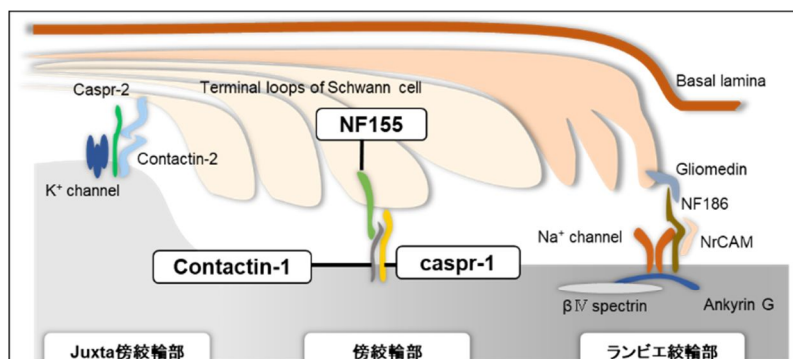


図1. 有髄神経線維の構造

有髄神経軸索はランビエ絞輪部、傍絞輪部、juxta傍絞輪部、絞輪部間部の4つのセグメントより構成される。傍絞輪部では軸索膜に発現するcontactin-1およびcaspr-1がSchwann細胞側から発現するNF155と結合してseptate-like junctionを形成している。

2. 研究の目的

- (1) 抗 NF155 抗体陽性ノドパチーにおける中枢神経障害を視覚誘発電位 (visual evoked potential: VEP) を用いて評価する
- (2) 抗 CNTN1 抗体陽性ノドパチーにおける末梢神経外病変、特に腎障害の特徴について明らかにする。

3. 研究の方法

- (1) 2001年以降にMRIとVEPを施行した抗NF155抗体陽性ノドパチー13例が対象。全例がEFNS/PNS診断基準の「電気生理学的に確実」を満たしていた。13例全員が抗NF155抗体陽性であったが、NF186、CNTN1に対する自己抗体は陰性であった。VEPは刺激頻度1Hzのパターン反転刺激(視角15、30分)でP100潜時を計測(P100の正常上限はそれぞれ123.8、121.0ms)した。

- (2) 対象は2016年1月1日から2023年3月31日の期間にIgG4抗CNTN1抗体陽性ノドパチーと診断した17例が対象。自己抗体は、ヒトリコンピナントCNTN1を強制発現させたHEK293細胞を使用して測定を行った。

4. 研究成果

- (1) 平均発症年齢は34歳で、13例中11例は男性であった⁴。13例中11例が典型的CIDPであったが、2例は遠位優位型であった。13例の平均髄液蛋白値は295 mg/dlであった。脳MRI検査では、2例は大脳に脱髄を疑うT2高信号病変、1例は発症当時T2強調画像で大脳白質全体の信号強度の軽度上昇を認めていた。

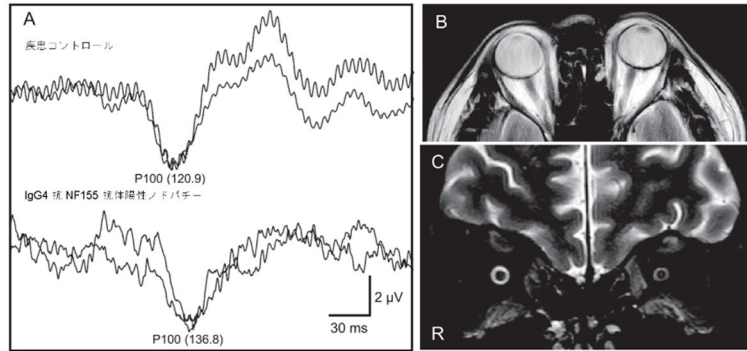


図2 視覚誘発電位(右眼刺激、視角15分)とMRI(文献4より作成)
A: IgG4抗NF155抗体陽性ノドパチー症例では、疾患コントロールと比較してP100潜時の延長を認める。B: IgG4抗NF155抗体陽性ノドパチー症例のMRIでは視神経に明らかな異常所見は認めなかった。

VEP検査時年齢の中央値は35歳、発症からVEP施行までの期間の中央値は33ヵ月。2名に緑内障の治療歴があり、うち1名の矯正視力は0.7程度だったが、ほかに明らかな視力障害は認めなかった。VEP検査でP100を測定した患者13例中、10例(76.9%)、26眼中17眼(65.4%)でP100 15分の異常を認めた。うち、片側の異常が3例、両側異常が4例であった。2例では誘発されず、1例では片側で延長、対側は誘発できなかった。P100 30分では、13例中7例(53.8%)、26眼中13眼(50.0%)で異常を認め、うち片側だけの延長を1例、両側延長を4例で認めた。誘発不可は1例で、ほかの1例では片側で延長、対側は誘発できなかった。

抗NF155抗体陽性ノドパチー患者において、VEP検査異常を76.9%の高率に認められた点は、非常に興味深い。VEPでは単眼の全視野を刺激するため、前眼・網膜病変ならびに大脳病変を伴わない患者におけるVEP異常はすなわち視神経の潜在性脱髄病変を示唆する。視神経では中枢神経同様オリゴデンドログリアによる髄鞘形成が行われているが、NF155は中枢・末梢神経ともにランビエ絞輪部のterminal loop周辺に存在していることから、抗NF155抗体陽性ノドパチー患者でVEP異常を高率に認められたことは理にかなっている。今後は更なる検証とともに、脳実質の病変の特徴についても評価していく予定である。

- (2) IgG4抗CNTN1抗体陽性ノドパチーと診断した17例のうち、ネフローゼ症候群の診断基準を満たす症例が5例(27.8%)、顕性蛋白尿を呈した症例が5例(27.8%)であった。長期経過をフォローアップした2例についてはいずれも免疫治療後に自己抗体価が陰転化し、神経所見、蛋白尿いずれも軽快した。

更に、私たちはIgG4抗CNTN1抗体陽性が判明した胸腺腫合併ニューロパチーを3例経験した。症例1は再発性の胸腺腫を有する60歳男性。足底の異常感覚で発症、その後、深部知覚障害、脱力が進行し歩行困難となった。神経伝導検査(NCS)で明確な伝導遅延を認めた。再発を経て、IVIg維持投与中に臨床症状、NCS所見共に改善した。症例2は75歳男性。四肢の異常感覚で発症。胸腺腫を認め、胸腺摘出術を施行されたが、その後急速に四肢遠位筋筋力低下、感覚失調が進行し、歩行困難となった。NCSで伝導遅延を認めた。単純血漿交換、IVMP、PSL内服を行った結果、抗CNTN1抗体価は陰転化し、神経症状も改善した(ネフローゼ症候群合併例)。症例3は57歳の男性で四肢異常感覚と歩行障害が進行。NCSでは遠位潜時とF波潜時が延長していた。CTで胸腺腫を認めた。2度のIVIgは効果に乏しく胸腺腫摘除術後も症状は遷延したが、PSL内服の結果、症状はほぼ消失した。3例中2症例で複数の自己抗体が陽性であった。

IgG4抗CNTN1抗体陽性ノドパチー症例における腎病変については他施設からも類似の報告がなされており、ネフローゼ症候群、特に膜性腎症の合併が目立っており多くは神経症状が先行あるいは神経症状と同時期に発症していた^{5,6}。ステロイド、血漿交換療法、リツキシマブを含む免疫治療はニューロパチーと膜性腎症の双方に対して有効であり、神経症状、低アルブミン血症、タンパク尿の改善に一致して抗CNTN1抗体価の低下を認めた^{5,6}。CNTN1が糸球体足細胞に発現しているか否かはコンセンサスが得られていないが、腎組織を用いてPCR(polymerase chain reaction)法やウェスタンブロット法を行うとmRNAやタンパクのレベルではCNTN1の発現が弱いながらも確認された⁶。膜性腎症合併抗CNTN1抗体陽性ノドパチー患者で糸球体基底膜にIgG4とCNTN1の発現を認めることや、患者の糸球体から抽出したIgGがCNTN1、さらにはマウス坐骨神経の傍絞輪部に結合することが報告されており⁵、抗CNTN1抗体が両組織に共通するCNTN1を標的抗原

として認識し直接的に抗原抗体反応を引き起こす可能性が示唆される。また、抗 CNTN1 抗体陽性であってもニューロパチーと腎症のいずれか一方しか発症しない症例もあり、臓器選択性に寄与する因子も明らかになっていない。今後の更なる病態の解明が期待される。

また、少数例ではあるものの抗 CNTN1 抗体陽性ニューロパチーは胸腺腫に伴う多彩な免疫異常を背景に発症し得ることも示唆された。胸腺腫合併例では全例で免疫治療が有効であったため、胸腺腫に合併した脱髄性ニューロパチー症例では抗 CNTN1 抗体の測定を考慮するとともに積極的な治療介入が望まれる。

参考文献

1. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2021;26(3):242–268.
2. Kawamura N, Yamasaki R, Yonekawa T, et al. Anti-neurofascin antibody in patients with combined central and peripheral demyelination. *Neurology* 2013;81(8):714–22.
3. Hashimoto Y, Ogata H, Yamasaki R, et al. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy With Concurrent Membranous Nephropathy: An Anti-paranode and Podocyte Protein Antibody Study and Literature Survey. *Front. Neurol.* 2018;9(NOV):997.
4. Ogata H, Zhang X, Inamizu S, et al. Optic, trigeminal, and facial neuropathy related to anti-neurofascin 155 antibody. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2020;7(11):2297–2309.
5. Le Quintrec M, Teisseyre M, Bec N, et al. Contactin-1 is a novel target antigen in membranous nephropathy associated with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Kidney Int.* 2021;100(6):1240–1249.
6. Fehmi J, Davies AJ, Antonelou M, et al. Contactin-1 links autoimmune neuropathy and membranous glomerulonephritis. *PLoS One* 2023;18(3):e0281156.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nomura Emi, Kawahara Yuko, Omote Yoshio, Tadokoro Koh, Takemoto Mami, Hishikawa Nozomi, Yamashita Toru, Ogata Hidenori, Abe Koji	4. 巻 60
2. 論文標題 The Oldest Japanese Case of Combined Central and Peripheral Demyelination, which Developed Nine Years After the First Instance of Optic Neuritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 305 ~ 308
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/INTERNALMEDICINE.5536-20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogata Hidenori, Zhang Xu, Inamizu Saeko, Yamashita Ken ichiro, Yamasaki Ryo, Matsushita Takuya, Isobe Noriko, Hiwatashi Akio, Tobimatsu Shozo, Kira Jun ichi	4. 巻 7
2. 論文標題 Optic, trigeminal, and facial neuropathy related to anti neurofascin 155 antibody	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 2297 ~ 2309
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/acn3.51220	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sato Daisuke, Ogata Hidenori, Kuwahara Motoi, Kira Junichi, Kusunoki Susumu, Suzuki Yoshihiro	4. 巻 60
2. 論文標題 A case of neurofascin-155 antibody-positive chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy successfully treated with Cyclosporine A	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rinsho Shinkeigaku	6. 最初と最後の頁 533 ~ 537
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5692/clinicalneuro1.60.cn-001403	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 4件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Hidenori Ogata
2. 発表標題 Molecular mechanisms and clinical characteristics in anti-neurofascin 155 antibody-positive CIDP
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hidenori Ogata, Xu Zhang, Norihisa Maeda, Kei-ichiro Takase, Shihoko Misawa, Yasutaka Iwanaga, Nobuyuki Oka, Kenichi Kaida, Jun-ichi Kira, Ryo Yamasaki, Noriko Isobe
2. 発表標題 Prevalence and characterization of anti-contactin-1 antibody-positive chronic inflammatory demyelinating
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 緒方 英紀、川崎 淳史、山崎 亮、吉良 潤一、磯部 紀子
2. 発表標題 抗NF155抗体陽性CIDPの寛解：無治療または少量ステロイド薬で神経症候・検査所見が改善した3症例の検討
3. 学会等名 第32回日本末梢神経学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 緒方 英紀
2. 発表標題 慢性自己免疫性末梢神経障害のメカニズム Autoimmune neuropathyに焦点を当てて
3. 学会等名 第33回日本神経免疫学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 緒方 英紀、山崎 亮、西嶋 春生、桑原 基、磯部 紀子
2. 発表標題 胸腺腫を合併した抗contactin-1(CNTN1)抗体陽性ニューロパチー3例の臨床的特徴
3. 学会等名 第33回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 緒方 英紀
2. 発表標題 抗neurofascin 155抗体陽性CIDP
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hidenori Ogata, Xu Zhang, Saeko Inamizu, Ryo Yamasaki, Takuya Matsushita, Noriko Isobe, Jun-ichi Kira
2. 発表標題 Frequent subclinical cranial nerve involvement in IgG4 anti-NF155 antibody-positive CIDP
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 緒方 英紀、張 旭、前田 教寿、高瀬 敬一郎、三沢 司保子、岩永 育貴、岡 伸幸、海田 賢一、山崎 亮、吉良 潤一
2. 発表標題 IgG4抗contactin-1抗体陽性慢性炎症性脱髄性神経炎5例の臨床的特徴
3. 学会等名 第32回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 緒方 英紀
2. 発表標題 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーの治療の未来
3. 学会等名 第32回日本神経免疫学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------